



Entretien

Rémy Slama

COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

« La lutte contre le changement climatique constitue une opportunité d'améliorer la santé »

Épidémiologiste environnemental, directeur de recherche à l'Inserm, **Rémy Slama** étudie l'influence des contaminants environnementaux (polluants atmosphériques, perturbateurs endocriniens, exposome), en particulier dans le contexte des expositions précoces, sur la santé humaine.

Il est invité pour l'année 2021-2022 sur la chaire Santé publique, chaire créée en partenariat avec Santé publique France.

Rémy Slama prononcera sa leçon inaugurale intitulée « Causes et conditions extérieures des maladies et de la santé », au Collège de France le 31 mars 2022. Ses cours débuteront le 6 avril 2022.

Ses enseignements seront disponibles sur notre site :
www.college-de-france.fr

Entretien

La recherche en santé environnementale étudie les facteurs extérieurs responsables de certaines maladies. Quels sont ces facteurs ?

Rémy Slama : On peut dire schématiquement que l'Anthropocène, qu'on peut faire débuter avec la révolution industrielle à la fin du XVIII^e siècle en Europe, marque une rupture. Avant le XIX^e siècle, la majorité des causes de décès étaient liées aux agents infectieux et aux famines. Avec la révolution industrielle, nos sociétés d'Europe ont connu une transition épidémiologique par laquelle nous sommes parvenus à contrôler fortement les maladies infectieuses. L'espérance de vie s'est accrue, et les principales causes de décès sont devenues les maladies chroniques, comme les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives ou les cancers. La recherche en santé environnementale s'intéresse aux causes plus lointaines de ces maladies, *les causes des causes de décès*, en quelque sorte. Elles prennent la forme de facteurs physiques, chimiques, comportementaux, sociaux et, encore à ce jour, infectieux, bien que ces derniers ne représentent plus la contribution principale. Tout cela forme l'exposome, une notion à laquelle réfléchissent les scientifiques depuis une quinzaine d'années. Il désigne l'ensemble des expositions environnementales que l'on subit depuis la conception jusqu'à la fin de la vie. Nous avons une vision partielle de l'influence de cet exposome sur la santé. Certains facteurs ont une influence forte et assez précisément quantifiée, tels que le tabagisme, l'alcool, la sédentarité, les déséquilibres alimentaires et la pollution atmosphérique. D'autres facteurs ont une influence certaine et plus faible à l'échelle des populations : le plomb, le mercure, le radon, le benzène, certains polluants organiques persistants, interdits, mais auxquels nous sommes encore exposés. Pour de nombreux autres facteurs dont l'exposition est fréquente en population générale, soit le niveau de preuve concernant un effet sanitaire est plus faible, soit nous n'en sommes pas au stade de quantifier précisément l'impact populationnel en ce qui concerne le nombre de cas de pathologies attribuables à l'exposition. C'est le cas pour certains perturbateurs endocriniens comme les bisphénols.

Quand l'influence des facteurs environnementaux sur certaines maladies a-t-elle été pour la première fois identifiée ?

Elle est soupçonnée depuis très longtemps. Hippocrate expliquait déjà au V^e siècle avant notre ère qu'un médecin se doit, en arrivant dans une ville, de prendre en compte le climat local, le régime et les activités de ses habitants pour comprendre et traiter les maladies qui les touchent. Par la suite, quelques scientifiques visionnaires ont identifié l'effet de certains facteurs. Le médecin-chirurgien Paracelse, né au XV^e siècle, est vu comme le père de la toxicologie puis, au XVIII^e siècle en France, Louis Villermé, précurseur de la sociologie, identifiait la contribution majeure des inégalités sociales dans la mortalité. Mais l'essor véritable de la toxicologie et de l'épidémiologie environnementale, les deux disciplines centrales de la recherche en santé environnementale, a lieu dans la seconde moitié du XX^e siècle. Pour l'épidémiologie, cela correspond au développement de l'approche des cohortes, qui a d'abord permis d'identifier le rôle de facteurs de risques comme le tabac, l'alcool et le manque d'activité physique, faciles à caractériser par de simples questionnaires. Puis l'essor de la toxicologie et l'augmentation forte de la sensibilité des biomarqueurs d'exposition chez l'humain, au début de notre siècle, nous permet aujourd'hui de caractériser une part toujours plus grande de l'exposome et d'investiguer ses effets sanitaires et mécanismes d'action.



Le Fumeur.
Joss van Craesbeeck, 1635.
Musée du Louvre.

Concernant cette caractérisation : existe-t-il encore des inégalités sociales dans l'exposition à ces facteurs environnementaux ?

Absolument. Il existe d'une part des inégalités sociales d'exposition, et d'autre part d'importantes inégalités sociales de santé. Pour ce qui est des premières, le lien entre les facteurs sociaux et les expositions environnementales est complexe et variable d'une famille de substances à l'autre. Ce champ de recherche peut être dénommé par le mouvement social qui s'y rattache, celui de la *justice environnementale*. Si l'on distingue les facteurs environnementaux selon leur principale source de variation, on peut considérer que les facteurs ayant de forts contrastes spatiaux – la proximité de sites industriels polluants, d'axes routiers importants, la présence d'espaces verts... – connaissent d'importants gradients sociaux, l'exposition aux niveaux délétères pour la santé étant plus fréquente dans les catégories sociales moins favorisées. La situation est moins univoque pour les substances dont les niveaux dépendent surtout des comportements, car les comportements qui déterminent l'exposition varient de manière complexe dans la population. Par exemple, les populations plus aisées tendent à être plus souvent exposées à des polluants persistants ou métaux présents dans les poissons, dont la consommation connaît aussi un gradient social, alors que l'exposition au plomb, autre métal, est plus fréquente dans les populations défavorisées.

Par quelles méthodes les épidémiologistes peuvent-ils évaluer le lien entre un facteur environnemental et une maladie ?

Chez l'animal de laboratoire, on peut expérimenter, c'est-à-dire contrôler l'exposition et suivre ses effets biologiques. On utilise cette approche expérimentale chez l'humain pour tester l'efficacité des médicaments, mais très rarement, pour des raisons éthiques, pour des substances potentiellement dangereuses. Un défi de l'épidémiologie environnementale consiste donc à faire une inférence causale à partir de données non expérimentales, c'est-à-dire observationnelles. Ce contexte augmente le risque de biais de confusion et d'erreurs de mesure dans l'exposition. Une première approche consiste à recruter les sujets alors qu'ils sont indemnes de la maladie, à quantifier les expositions, par exemple *via* des biomarqueurs, et à suivre les populations assez longtemps pour qu'un certain nombre de cas finissent par se déclarer, afin de voir si l'exposition est associée à un risque accru de survenue d'une maladie. Cette approche de cohorte est plutôt

longue – selon la pathologie étudiée – et nécessite beaucoup de sujets, dont une proportion élevée ne développera pas la maladie d'intérêt. Une alternative consiste à recruter directement les cas de la maladie d'intérêt, par exemple en milieu hospitalier, et de les comparer à des sujets indemnes, les témoins. C'est la logique de l'approche « cas témoin », qui est plus rapide et moins onéreuse que la cohorte, mais très limitée par son caractère rétrospectif, notamment dans le contexte des facteurs peu persistants dans l'organisme. Dans tous les cas, c'est par une approche statistique ou s'appuyant sur la méthodologie d'étude que les facteurs de confusion seront contrôlés. Approches de cohortes et cas-témoins sont typiquement utilisés pour identifier les dangers – démontrer si un facteur peut causer un certain type d'effet. Quand il s'agit de quantifier l'impact, c'est-à-dire le nombre de cas d'une pathologie attribuable à des facteurs environnementaux, on s'appuie sur des études quantitatives d'impact sanitaire ; on y a, par exemple, recours pour essayer d'anticiper certaines conséquences du changement climatique.

Comment le domaine de la santé environnementale est-il impacté par la problématique du réchauffement climatique ?

La fréquence des événements climatiques extrêmes (inondations, incendies...), les variations de la température, ou encore les modifications de l'aire de vie de certains vecteurs de maladies infectieuses sont autant de manifestations du changement climatique qui influencent la santé humaine. Pour atteindre la neutralité carbone, il faudra agir sur des secteurs d'activité comme l'agriculture, le transport, la production d'énergie et l'habitat qui sont les principaux du point de vue de l'émission des gaz à effet de serre. Or tous sont, à des niveaux divers, liés à notre santé – *via* l'alimentation, l'activité physique, la pollution atmosphérique... Bien que le changement climatique en soi constitue une menace, la lutte contre lui constitue une opportunité d'améliorer la santé. En limitant les émissions de gaz à effet de serre, on pourrait lutter contre certains grands problèmes de santé publique liés au déséquilibre alimentaire, à la sédentarité et aux polluants atmosphériques. Les éléments dont nous disposons actuellement suggèrent que l'on peut s'attendre à des cobénéfices sanitaires dans beaucoup de ces secteurs. Cette nouvelle piste de recherche illustre une des beautés de notre domaine de recherche, liée à sa profonde multidisciplinarité. Nous échangeons avec nos collègues climatologues, physiciens, chimistes pour caractériser

les facteurs environnementaux et les expositions humaines ; avec les biologistes moléculaires et toxicologues pour identifier des biomarqueurs d'effet, et comprendre les mécanismes d'action de certaines substances ; avec les cliniciens pour mettre en place un suivi médical dans nos études ; avec les spécialistes de la science des données pour identifier les approches adaptées à nos designs d'études complexes, générant un nombre colossal de variables. Et bien sûr avec la société qui se préoccupe de l'effet des facteurs environnementaux.



L'identification d'un facteur de risque se solde-t-elle systématiquement par sa réglementation ?

La recherche des spécialistes de santé environnementale vise à identifier les dangers pour la santé, en comprendre les mécanismes biologiques, quantifier le risque attribuable à l'échelle des populations et, de plus en plus, évaluer différentes options de gestion du problème. Ainsi, au-delà de la composante cognitive, il s'agit de nourrir la gestion du risque. Les logiques et la force de gestion varient d'un facteur de risque à l'autre, pour des raisons qui vont bien au-delà de la science. Ces logiques incluent des autorisations fixées selon des « doses limites », pour la pollution atmosphérique par exemple ; l'interdiction, comme c'est le cas pour les polluants organiques persistants, l'amiante ; ou encore des approches plus économiques, comme pour le tabac et comme on en prend la voie pour les gaz à effet de serre.

Le niveau maximal de réglementation correspond à la convention internationale – par exemple celle de Stockholm sur les polluants organiques persistants historiques tels que le DDT et le PCB – qui permet d'éviter que les substances dangereuses interdites dans les pays riches soient utilisées dans d'autres pays moins riches. Historiquement, nos sociétés avaient tendance à attendre d'avoir des certitudes absolues pour agir sur un facteur nocif pour la santé, sans toujours faire les efforts pour générer de nouvelles connaissances. Les effets nocifs du plomb sont soupçonnés, voire connus, depuis plus de deux mille ans, mais il a fallu schématiquement attendre le XX^e siècle pour voir apparaître des réglementations fortes à son sujet. D'ailleurs, celles-ci sont apparues secteur par secteur, et le plomb est toujours fortement utilisé à l'échelle planétaire. Le principe de précaution est censé fournir un cadre permettant – et même incitant – à agir en situation d'incertitude, tout en poussant à générer les connaissances scientifiques permettant de réduire cette incertitude. Pour autant, dans bien des cas, sans même parler de précaution, les logiques de prévention sont peu lisibles : les particules fines, dont le caractère cancérigène est démontré et l'impact sanitaire majeur, ont en Europe une dose limite cinq fois supérieure à celle que recommande l'Organisation mondiale de la santé (OMS). En plus de cette difficulté à gérer l'incertitude, nos sociétés doivent faire face au défi de la multitude. Il existe des dizaines de milliers de substances chimiques sur le marché – vingt-trois mille commercialisées au-delà d'une tonne par an, le seuil actuel de déclaration –, et gérer cette multitude est complexe. La gestion par les grandes catégories de dangers sanitaires ou environnementaux (les cancérigènes, mutagènes, perturbateurs endocriniens...) fournit ici une piste permettant d'éviter aux décideurs d'avoir à se prononcer substance par substance. À la société de se prononcer sur la façon de se protéger de chaque danger. Aux agences réglementaires le soin de classer les substances dans les catégories de danger.

Inondations
en Chine,
2020.

À l'échelle internationale, comment la France se place-t-elle par rapport à ces réglementations ?

Une grande partie de la réglementation française sur les questions de santé environnementale est liée à des directives européennes, ce qui ne veut surtout pas dire que nous les subissons – l'Europe est faite de ses membres, il y a un dialogue entre le niveau européen et le niveau national, et parfois l'Union européenne généralise des initiatives intéressantes prises par un pays membre qui agit seul, et qui peut bien sûr être la France. Concernant les perturbateurs endocriniens par exemple, la France a été motrice et certaines décisions prises chez nous – comme l'interdiction du bisphénol A des contenants alimentaires – ont par la suite été, en partie, reprises à l'échelle européenne. Dans l'ensemble, je dirais que nous avons, en Europe, une réglementation des substances chimiques relativement avancée et protectrice par rapport à d'autres pays industrialisés. Perturbateurs endocriniens et substances cancérigènes sont par exemple interdits dans les pesticides, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis ou au Japon. En revanche, dans un autre domaine, la qualité de l'air, nous sommes très en retard par rapport aux États-Unis, qui ont interdit l'essence au plomb, le tabac dans les lieux publics bien avant nous et ont des normes sur les particules fines correspondant à environ la moitié du seuil européen pour la moyenne annuelle. Ces écarts majeurs, dans la décision sur des substances dangereuses entre pays ayant des niveaux de vie similaires, ne peuvent bien sûr pas se justifier scientifiquement, et illustrent la place limitée de la science dans la décision politique.



Propos recueillis par **William Rowe-Pirra**,
journaliste scientifique

Tous droits réservés,
Collège de France, 2022